



# プロトンポンプ阻害薬抵抗性非びらん性胃食道逆流症(PPI抵抗性NERD) における食道粘膜防御機能の検討

著者	乗田 一明
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第18535号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00126056">http://hdl.handle.net/10097/00126056</a>

## 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 プロトンポンプ阻害薬抵抗性非びらん性胃食道逆流症 (PPI 抵抗性 NERD)  
における食道粘膜防御機能の検討

東北大学大学院医学系研究科 医科学 専攻

内科病態学講座 消化器病態学分野

学籍番号 B5MD5096 氏名 乗田一明

【研究背景】非びらん性胃食道逆流症 (non-erosive reflux disease; NERD) は胸やけ・呑酸などの逆流症状があり、びらんや潰瘍などの食道粘膜傷害を認めない疾患である。NERD 患者に対するプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor; PPI) の奏効率は低く、その病態は未解明な点が多い。24 時間多チャンネルインピーダンス pH モニタリング (24-hour multichannel intraluminal impedance pH monitoring; 24hr MII-pH) を用いた PPI 抵抗性 NERD における食道の逆流症状知覚に関する検討では、弱酸逆流の食道上部までの到達が症状誘発に関連していることが報告された。一方、動物を用いた逆流性食道炎モデルの検討において、食道粘膜の occludin (OCLN) の発現低下が経上皮電気抵抗 (transepithelial electric resistance; TEER) の低下と関連し、粘膜防御能の低下を反映していることが報告された。近年、Mini-Ussing chamber の開発によりヒト生検検体で TEER を測定することで粘膜防御能の評価が可能となった。

【研究目的】Mini-Ussing chamber model を用いて PPI 抵抗性 NERD 患者の上下部食道生検検体における食道粘膜防御能を検討することで胸やけ症状の出現機序を解明する。

【研究方法】本研究では東北大学病院通院中の Symptom index (SI) 陽性 PPI 抵抗性 NERD 患者 15 例と健常ボランティア 11 例を対象とした。上部消化管内視鏡にて食道生検を行い、Mini-Ussing chamber を用いて弱酸 (pH 4) 刺激に対する上下部食道の TEER を測定した。さらに上部食道における①炎症性サイトカイン (IL-8、IL-1 $\beta$ )、②細胞間接着分子 (tight junction protein; TJP) である OCLN とその制御因子である Ras homolog gene family member A (RhoA)、③酸感受性受容体である transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1) と、痛みの神経伝達物質である ATP (adenosine 5'-triphosphate) の放出チャネルである solute carrier organic anion transporter family member 2A1 (SLCO2A1) の mRNA 発現に関して、2 群間で比較検討を行った。

【研究結果】弱酸刺激における食道 TEER の経時的変化は、下部食道では弱酸暴露開始から 2 群とも経時的に同様の TEER 低下を認めたのに対し、上部食道では患者群の TEER が健常群と比較して有意に低値を示した。また患者群では TEER と上部食道への弱酸逆流割合との間に有意な負の相関関係を認めた ( $r = -0.59, p < 0.05$ )。上部食道における mRNA 発現についての検討では、IL-8 と IL-1 $\beta$  発現はいずれも患者群で有意に発現が増加した。また OCLN は患者群で有意に発現低下を認め、RhoA と SLCO2A1 は患者群で有意に発現増加を認めた。

(書式 18) 課程博士

TRPV1 の発現は 2 群間で有意差を認めなかった。

【結論】 SI 陽性 PPI 抵抗性 NERD では、胃酸逆流によって防御能傷害をきたした上部食道に弱酸が暴露することで、胸やけ症状が出現していると考えられた。